

Érvénytelen díjfizetés hiánya miatt

Ügyszám: P8705011

Közzétételi szám: 60251

Lajstromszám: 215915

Bejelentés napja: 1987.11.11

Közzététel napja: 1992.08.28

Megadás napja: 1999.02.03

Megadás meghirdetése: 1999.03.29

Unió elsőbbség: CH04565/86 - 1986.11.14

NSZO: C07D-235/12; C07D-235/26; C07D-233/64; A61K-031/415; C07D-471/04; C07D-487/08; C07D-277/64; C07D-243/14

Cím: **Eljárás tetrahidronaftalin-származékok, és azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

Angol cím: **PROCESS FOR PRODUCING TETRAHYDRONAPHTHALENE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THEM**

Jogosult: F. Hoffmann-La Roche et Co. Ag., Bazel (CH)

Feltaláló: dr. Jaunin, Roland, Bazel (CH)

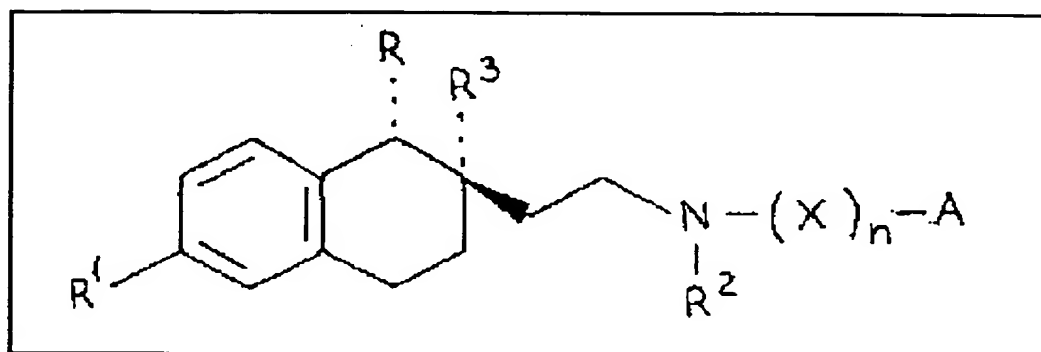
dr. Märki, Hans Peter, Bazel (CH)

dr. Ramuz, Henri, Birsfelden (CH)

dr. Marti, Fränzi, Riehen (CH)

dr. Branca, Quirico, Bazel (CH)

Képviselő: dr. Tóth-Urbán László és dr. Jalsovszky Györgyné, Budapest (HU)



Kivonat (közzétételi):

Az (I) általános képletű új tetrahidro-naftalin-származékok (mely képletben

R
jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

R¹
jelentése halogénatom;

R²
jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport;

R³
jelentése hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkilkarbonil-oxi-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú alkil)-karbonil-oxi-, kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-oxi-, aril-amino-karbonil-oxi- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-amino-karbonil-oxi-csoport;

X
jelentése adott esetben 1,4-fenilén-csoporttal megszakított vagy 1,4-ciklohexilén-csoporttal

megszakított vagy meghosszabbított 1-18 szénatomos alkilénecsoporthoz;

A

jelentése kétszeresen vagy háromszorosan helyettesített, etilénecsoporthoz keresztül kapcsolódó 2-imidazolil-csoport vagy adott esetben helyettesített benzimidazolil-, benzimidazonil-, imidazo[4,5-c]piridinil-,

imidazo[4,5-c]piridinonil-, benzotiazolil-, benzodiazepin-2,5-dion-1-il- vagy pirrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-5,11-dion-10-il-csoport és

n

értéke 1 vagy 1)

N-oxidjaik és gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóik kifejezett kalciumantagonista és antiaritmiás hatással rendelkeznek és a gyógyászatban alkalmazhatók, különösen angina pectoris, ischaemia, aritmiák, magas vérnyomás és szívelégtelenség kezelésére, illetve megelőzésére.

Az (I) általános képletű vegyületek a (II) általános képletű vegyületek (ahol Z jelentése kilépő csoport) a megfelelő N-alkil-ammal történő aminálásával és adott esetben ezt követő O-acilezéssel vagy egy izocianáttal történő reagáltatással és N-oxidációval állíthatók elő.

Igénypont:

1. Eljárás (I) általános képletű, racemát vagy optikai antipód alakjában lévő (I) általános képletű tetrahidronaftalin-származékok (mely képletben R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport; R1 jelentése halogénatom; R2 jelentése 1al2 szénatomos alkilcsoport; R3 jelentése hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil-karbonil-oxi-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú alkil)-karbonil-oxi-, kis szénatomszámú alkil-amino-karbo il-oxi-, aril-amino-karbonil-oxi- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-amino-karbonil-oxi-csoport; X jelentése adott esetben 1,4-fenilénecsoporthoz megszakított, vagy 1,4-ciklohexilénecsoporthoz megszakított, vagy meghosszabbított 1al6 szénatomos alkilénecsoporthoz; A jelentése 2-benzimidazolil-, 1-metil-2-benzimidazolil-, 1-dodecil-2-benzimidazolil-, benzimidazonil-, 3-metil-benzimidazonil-, 3-izopropil-benzimidazonil-, 3-bu il-benzimidazonil-, 3-(morfolino-etil)-benzimidazonil-, 3-benzil-benzimidazonil-, 3-(2-piridil-metil)-benzimidazonil-, 2-imidazo[4,5-c]piridinil-, imidazo[4,5-c]piridinonil-, 2-benzotiazolil- 2,3,4,5-tetrahidro-4-metil-benzodiazepin-2,5-dion-1-il-, 6-klór-2,3,11,11a-tetrahidro-pirrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11-dion-10-il-, 5,6-dimetil-2-benzimidazolil-, 1-metil-4,5-difenil-2-imidazo il-etil- vagy 4,5-difenil-2-imidazolil-etil-csoport; n értéke 0 vagy 1; mi mellett a "kis szénatomszámú alkilcsoportok" és "kis szénatomszámú alkoxicsoporthoz" 1a6 szénatomot tartalmaznak, és az "arilcsoport" kifejezésen fenil- vagy halogén-fenil-csoport értendő), továbbá N-oxidjaik és gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy a) R3 helyén hidroxil- vagy kis szénatomszámú alkoxicsoporthoz tartalmazó, (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott) valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R3 jelentése hidroxil- vagy kis szénatomszámú alkoxicsoporthoz, Z jelentése kilépő csoport, és R és R1 jelentése a fent megadott) valamely (III) általános képletű ammial reagáltattunk (mely képletben R2, A, X és n jelentése a fent megadott); vagy b) R3 helyén kis szénatomszámú alkil-karbonil-oxi- vagy kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú alkil)-karbonil-oxi-csoportot tartalmazó, (I) általános képletű vegyületek előállítása ese én (ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott) valamely (Ia) általános képletű vegyületet (mely képletben R, R1, R2, A, X és n jelentése a fent megadott) kis szénatomszámú alkil-karbonil vagy kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú alkil)-karbonil-csoport leadására képes acilezőszerrel reagáltattunk; vagy c) R3 helyén kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-oxi-, aril-amino-karbonil-oxi-

vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-amino-karbonil-oxi-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott) valamely (Ia) általános képletű vegyületet kis szénatomszámú alkil-, aril- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-izocianáttal reagáltatunk;

és kívánt esetben i) egy kapott vegyületet a megfelelő N-oxidá oxidálunk, és/vagy ii) egy kapott racemátot az optikai antipódokra szétválasztunk, és/vagy iii) egy kapott vegyületet gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, R helyén izopropilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, R3 helyén hidroxil-, kis szénatomszámú alkil-karbonil-oxi-, kis szénatomszámú alkoxi-(kis szénatomszámú alkil)-karbonil-oxi- vagy kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-oxi-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás R3 helyén izobutiril-oxi-, metoxi-acetil-oxi- vagy butil-amino-karbonil-oxi-csoportot tartalmazó, (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1a4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás n helyén 1-et tartalmazó, (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Az 1a5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R1 helyén fluoratomot tartalmazó, (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Az 1a6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, R2 helyén metilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. Az 1a7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, X helyén 3a7 szénatomos alkilén-csoportot tartalmazó, (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, X helyén propilén-, butilén-, pentametilén- vagy hexametilén-csoportot tartalmazó, (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

10. Az 1a9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, A helyén 2-benzimidazolil-, 2-benzotiazolil-, 1-metil-2-benzimidazolil-, 1-dodecil-2-benzimidazolil-, benzimidazonil-, 2, ,4,5-tetrahidro-4-metil-benzodiazepin-2,5-dion-1-il-, 6-klór-2,3,11,11a-tetrahidropirroló[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-dion-10-il- vagy 1-metil-4,5-difenil-2-imidazolil-etil-csoportot tartalmazó, () általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, A helyén 2-benzimidazolil- vagy 2-benzotiazolil-csoportot tartalmazó, (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

12. Az 1a11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, R helyén izopropilcsoportot; R3 helyén hidroxil-, izobutiril-oxi-, metoxi-acetil-oxi- vagy butil-amino-karbonil-oxi-csoportot; R1 helyén fluoratomot; R2 helyén metilcsoportot; X helyén propilén-, butilén-, pentametilén- vagy hexametilén-csoportot tartalmazó, n=1 értéknek megfelelő, és A helyén 2-benzimidazolil- vagy 2-benzotiazolil-csoportot tartalmazó, (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás [1S,2S]-2-[[5-(2-benzotiazolil)-pentil]-metil-amino]-etil]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-1-izopropil-2-afetil-metoxi-acetát előállítására, azzal jellemezve, hogy

a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-benzimidazolil)-propil]-metil-amino]-etil]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-1-izopropil-2-naftil-metoxi-acetát előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

15. Eljárás gyógyászati készítmények a különösen angina pectoris, iskémia, aritmiák, magas vérnyomás és szívelégtelenség kezelésére, illetve megelőzésére alkalmas készítmények a előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított, (I) általános képletű vegyületet (mely képletben A, X, n, R, R1, R2 és R3 jelentése az 1. igénypontban megadott), vagy N-oxidját, vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját inert szilárd vagy folyékony hordozóanyagokkal, és/vagy excipiensekkel összekeverjük, és galenikus adagolási formára hozzu .